

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	白 澤 英 之
論文審査担当者 主 査 整形外科 中 村 雅 也 形成外科学 貴 志 和 生 解剖学 久保田 義 顕 解剖学 松 尾 光 一 学力確認担当者： 審査委員長：貴志 和生 試問日：平成29年10月 5日				
(論文審査の要旨)				
論文題名：Inhibition of PDGFR signaling prevents muscular fatty infiltration after rotator cuff tear in mice (PDGFRシグナル阻害によるマウス肩腱板断裂後筋内脂肪浸潤の抑制)				
<p>高齢者の健康寿命延伸に向けて、運動機能の低下予防は極めて重要な課題である。筋内脂肪浸潤は、加齢や筋再生不全などに伴い、筋組織内に脂肪組織が入り込む病態であり、一度生じると骨格筋機能が著しく障害される。本病態は不可逆的と考えられており、これまで有効な治療法は確立されていない。そこで本研究では、筋内脂肪浸潤の好発部位である肩腱板筋に注目し、筋内脂肪浸潤マウスモデルの確立と、その予防法の探索を試みた。その結果、棘上筋の脱神経と腱板切除を施すことで、棘上筋内に効率的に脂肪浸潤が誘導されることを明らかにした。さらに、本モデルを利用し、筋組織内に存在するPDGFRα (Platelet-Derived Growth Factor Receptor-α) 陽性間葉系前駆細胞 (Pα^+前駆細胞) の増殖をイマチニブ投与で抑制することにより、筋内脂肪浸潤を予防しうることを示した。</p> <p>審査では、まず、“筋内脂肪浸潤”という表現が医学的に妥当であるかとの質問がなされた。本用語は一般的に広く用いられているものの、もともと筋内に存在している間葉系前駆細胞からの脂肪細胞への分化が本体ではないかと示唆されていることから、本来は“脂肪増殖性変化”といった表現がより適切であると回答された。次に、Perilipin陽性細胞の起源がPα^+前駆細胞であることを示すデータが、論文では提示されていない点に関して指摘がなされた。本研究ではPα^+前駆細胞のfate mappingは行っていないが、移植された筋内Pα^+細胞が脂肪に分化するということは過去に証明されており、文献的な裏付けはあると回答された。さらに、PDGF受容体シグナルに対するイマチニブの特異性に関して質問がなされた。組織学的な検討においてPDGFRα陽性細胞数が有意に減少していることから、PDGF受容体シグナル依存的な細胞増殖は抑制されたものと推測される。しかしながら、イマチニブは他の受容体シグナルも抑制しうることから、それらの関与は完全には否定できないと回答された。続いて、筋内脂肪浸潤の誘導に脱神経のみでは不十分であった理由を問われた。脱神経のみでも筋萎縮は生じるが、腱の連続性が保たれた状態では、外的な作用によって筋内圧がかかり、その結果、筋内脂肪浸潤が抑制された可能性が高いと回答された。また、筋内脂肪浸潤の抑制によって筋機能を維持しえるのかと質問がなされた。Pα^+前駆細胞は線維芽細胞への分化能も有し、筋内脂肪浸潤が抑制された状態では筋の線維化が亢進する可能性があり、現在その検討を行っている」と回答された。最後に、筋特異的な前駆細胞である筋衛星細胞とPα^+前駆細胞の関連について質問がなされた。本研究では筋衛星細胞の動態は評価していないが、筋衛星細胞の機能低下に伴い、相対的にPα^+前駆細胞の活性が亢進することが示唆されており、これが老化に伴う筋内脂肪浸潤の一要因と考えられると回答された。</p> <p>以上、本研究では検討すべき課題を残すものの、臨床的に治療困難とされる筋内脂肪浸潤のマウスモデルを確立し、薬剤投与にて本病態の進行を予防しうる可能性を示した点において、有意義な研究であると評価された。</p>				